

平成20年12月19日 薬事分科会 承認条件に係る報告書の審査結果

議題	販売名	承認取得者名	一般名	効能・効果	用法・用量	承認条件	承認年月日
10	プロトピック 軟膏0.03%小 児用	藤沢薬品工業 株式会社 (現アステラス 製薬株式会 社)	タクロリムス水 和物	アトピー性皮膚炎	通常、小児には1日1～2回、 適量を患部に塗布する。な お、1回あたりの塗布量は5gま でとするが、年齢により適宜 減量する。	本剤のがん原性に関し、更な る知見を得ることを目的とした 試験を実施し、その結果を報 告すること。	平成15年7月17日

※本剤は、「本剤の長期使用例について、免疫抑制作用に伴う有害事象の発生状況を調査すること。」との承認条件も付されているが、当該承認条件については、承認取得者により現在調査を継続中。

## 生物学的製剤基準の一部改正について

### 1 生物学的製剤基準について

生物学的製剤基準は、薬事法（昭和35年法律第145号）第42条第1項に基づき、医薬品各条に掲げる生物学的製剤医薬品について、その製法、性状、品質、貯法等に関する基準を定めたものである（基準通則1）。

### 2 改正案の経緯

細胞培養痘そうワクチンの力価試験に鶏卵を用いない方法を追加するために生物学的製剤基準を改正する必要性が生じた機会に、生物学的製剤基準改正について、本年6月末を期限に関係業界団体から要望を聴取した。

寄せられた改正要望につき、事務局において必要に応じ専門家の意見を聴きながら整理し、今回改正する項目と引き続き検討が必要な項目に大別したところ。

### 3 今回の改正（案）の概要について

#### （1）現行の試験法に代替可能な試験法の追加

①「細胞培養痘そうワクチン」及び「乾燥細胞培養痘そうワクチン」の力価試験として「細胞培養におけるプラーク形成単位測定法」を追加する。

理由：国立感染症研究所及び財団法人化学及血清療法研究所において、現行測定法である「発育鶏卵の漿尿膜上におけるポック形成単位測定法」と「ウサギ腎細胞培養におけるプラーク形成単位測定法」を検討した結果、「ポック形成単位測定法」と同等以上の精度を持つことが科学的に明らかになったため。

②「乾燥人フィブリノゲン」等の血液製剤の発熱試験として「エンドトキシン試験法」を追加する。

理由：「血液製剤に対するエンドトキシン試験法の適用と基準化に関する研究」研究班（主任研究者：国立感染症研究所 血液・安全性研究部 山口一成部長）において、より高度で適正な発熱性物質管理を導入するために、現行のウサギ発熱試験法に替えてエンドトキシン試験法を導入することを検討した結果、エンドトキシン試験法を適用することが技術的に可能であることが明らかになったため。

対象となる医薬品各条：「乾燥人フィブリノゲン」、「乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子」、「乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体」、「乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子」、「人免疫グロブリン」、「乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン」、「乾燥スルホ化人免疫グロブリン」、「pH4処理酸性人免疫グロブリン」、「乾燥pH4処理人免疫グロブリン」、「乾燥ペプシン処理

人免疫グロブリン」、「ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン」、「乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン」、「抗HBs人免疫グロブリン」、「乾燥抗HBs人免疫グロブリン」、「ポリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロブリン」、「乾燥抗D（Rho）人免疫グロブリン」、「抗破傷風人免疫グロブリン」、「乾燥抗破傷風人免疫グロブリン」、「ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン」、「人ハプトグロブリン」（計20品目）

③「乾燥人血液凝固第IX因子」等の力価試験において自動測定装置で測定する場合を追加する。

理由：多くの施設が自動測定装置を使用しているため。

対象となる医薬品各条：「乾燥人血液凝固第VIII因子」、「乾燥濃縮人血液凝固第VIII因子」、「乾燥人血液凝固第IX因子複合体」、「乾燥濃縮人血液凝固第IX因子」（計4品目）

## （2）基準の改訂

①「人血清アルブミン」等の血液製剤における発熱試験の投与量を改正する。

理由：「血液製剤に対するエンドトキシン試験法の適用と基準化に関する研究」研究班（主任研究者：国立感染症研究所 血液・安全性研究部 山口一成部長）において、発熱試験法におけるウサギへの検体投与量を検討した結果、投与量を増量することに問題が認められなかったこと、国際的な整合性を確保することなどから、投与量を増量するもの。また、「人血清アルブミン」については、「発熱試験法」の投与量変更に合わせて、「エンドトキシン試験法」の規格値も変更。

対象となる医薬品各条：「人血清アルブミン」、「乾燥人フィブリノゲン」、「乾燥濃縮人血液凝固第VIII因子」、「乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン」、「乾燥スルホ化人免疫グロブリン」、「pH4処理酸性人免疫グロブリン」、「乾燥pH4処理人免疫グロブリン」、「乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン」、「ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン」、「乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン」、「人ハプトグロブリン」、（計11品目）

## （3）他の試験等で担保されている試験法の削除

①「インフルエンザワクチン」等のワクチン製剤における「染色試験」を削除する。

理由：GMPレベルで製造工程における無菌性の担保を行うことにより、より高感度に品質の管理が行われているため。

対象となる医薬品各条：「インフルエンザワクチン」、「インフルエンザHAワクチン」、「沈降新型インフルエンザワクチン（H5N1株）」、「乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン」、「不活化狂犬病ワクチン」、「乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン」、「コレラワクチン」、「水痘抗原」、「乾燥弱毒生水痘ワクチン」、「腸チフスパラチフス混合ワクチン」、「日本

脳炎ワクチン」、「乾燥日本脳炎ワクチン」、「百日せきワクチン」、「沈降精製百日せきワクチン」、「百日せきジフテリア混合ワクチン」、「百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン」、「乾燥弱毒生風しんワクチン」、「乾燥弱毒生麻しんワクチン」、「乾燥弱毒生麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン」、「乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン」、「ウイルス病秋やみ混合ワクチン」、(計 21 品目)

- ②「沈降精製百日せきワクチン」及び「沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン」中「マウス白血球数増加試験」及び「マウス体重減少試験」を削除する。

理由：より高感度である「マウスヒスタミン増感試験」及び「エンドトキシン試験」が規定されており、これまで得られたデータから、「マウス白血球数増加試験」、「マウス体重減少試験」に比べ高感度であり、置き換え可能であることが確認されたため。(2008年6月に検定基準より削除済み。)

#### (4) 記載整備

- ①「乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン」等の「原材料」中「健康な」又は「伝染性の疾患に感染していない」を削除する。

理由：「生物由来原料基準」において“動物に由来する原材料は、承認において別に規定する場合を除き、健康な動物に由来するものでなければならない。”と定められており、各条に規定する必要がないため。

対象となる医薬品各条：「乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン」、「細胞培養痘そうワクチン」、「乾燥組織培養不活性化狂犬病ワクチン」、「日本脳炎ワクチン」、「乾燥弱毒生風しんワクチン」、「乾燥弱毒生麻しんワクチン」(計 6 品目)

- ②「精製ツベルクリン」の「表示事項」中「一般診断用(強反応者用)」、「確認診断用(10 $\mu$ g)」及び「確認診断用(1人用)」を削除

理由：「一般診断用(強反応者用)」等 3 品目については、いずれも流通していないため。(2008年1月承認整理済)

- ③「乾燥弱毒生風しんワクチン」の「卵及び動物」中「粘膜腫病症」を「粘液腫症」に改める。

理由：WHO の TRS No. 840 (1994) の風疹ワクチンに用いるウサギ腎臓細胞の項目には“myxomatosis”と記載され、正しい日本語訳は「粘液腫症」であるため。

(なお、「細胞培養痘そうワクチン」においても「粘液腫症」と記載されている。)

- ④「乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）」の「多糖／たん白質比試験」及び「多糖含量試験」中「リン酸標準液」を「乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）用リン酸標準液（リンとして50µg/mL）」に改める。  
理由：「C. 試薬・試液等」に既記載の「リン酸標準液」とは異なるものであり、その趣旨を明記するため。
- ⑤「乾燥pH4処理人免疫グロブリン」の「最終バルク及び小分」中「たん白質」を「免疫グロブリンG」に改める。  
理由：他の静注用グロブリン製剤との記載を整合させるため。
- ⑥「乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）」の「EDAC含量試験」中「ジメチルバルビタール酸試薬」及び「酢酸－ピリジン試薬」をそれぞれ「ジメチルバルビタール酸試液」及び「酢酸－ピリジン試液」に改めるとともに、「C. 試薬・試液等」に、当該試液及び0.2mol/L塩化ナトリウムを追加する。  
理由：「乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）」において使用されているため、「C. 試薬・試液等」中に規定する。
- ⑦「A. 試験法」の「含湿度測定法」の「乾燥減量測定法」中「内径0.20-0.25mmの毛細管栓を備えたはかり瓶」を「通気の有無を制御できる適当なはかり瓶」に改める。  
理由：特に「毛細管栓」と指定する必要はないため。
- ⑧「B. 標準品、参照品、試験毒素及び単位」に「ジフテリア試験毒素（細胞培養用）」を追加する。  
理由：ジフテリアトキソイド等において、ジフテリアトキソイド成分の力価試験に用いる毒素に使用されているため、「B. 標準品、参照品、試験毒素及び単位」中に規定する。
- ⑨「B. 標準品、参照品、試験毒素及び単位」における「標準まむし抗毒素」の記載を簡略化する。  
理由：試験上、力価等を限定する必要がないため、ボツリヌス抗毒素等の表記に統一
- ⑩「B. 標準品、参照品、試験毒素及び単位」中「活性化プロテインC力価測定用標準品」を削除する。  
理由：「活性化プロテインC力価測定用標準品」は生物学的製剤基準中で用いられていないため。

- ⑪ 「C. 試薬・試液等」に「希フオリン試液」を追加する。  
理由：「A. 試験法」の「たんぱく質定量法」中に「希フオリン試液」の記載があるため、「C 試薬・試薬等」中に規定する。
- ⑫ 「C. 試薬・試液等」の「0.05mol/L 塩化カルシウム試液」、「スルチバゾ」及び「トロンボプラスチン液」中の数値を改める。  
理由：数値を正式に修正
- ⑬ 「C. 試薬・試液等」の「ヘキサシアノ鉄（Ⅲ）酸カリウム溶液」中の保存温度及び「1g/L フェノール標準原液」中の標定を削除する。  
理由：アクトヒブの製造実態等を踏まえ訂正。

#### 4 引き続き検討が必要な要望事項

- ① 「組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）」及び「肺炎球菌ワクチン」中「異常毒性否定試験」を削除する。  
理由：FDA では、General Safety Test の回顧的データ、製造工程管理状況及び製剤品質に問題が無いことを確認し、既に本試験の削除を承認。
- ② 「組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）」の力価試験において「マウス力価試験」から「インビトロ相対力価試験」に改める。  
理由：マウス力価試験は、結果の判定までに長い試験期間を必要とする。また、欧米では、酵素免疫測定法を用いたインビトロ相対力価試験法により試験が実施されているため。
- ③ 「A. 試験法」の「クエン酸ナトリウム定量法」の「液体クロマトグラフ法」中総クエン酸（一水和物）含量の式を修正する。  
理由：除たん白質等の操作による濃度変化を正確に考慮する必要があるため。
- ④ 一般試験法の「フェノール定量法」において「液体クロマトグラフ法」を追加する。  
理由：「肺炎球菌ワクチン」中の「フェノール含量試験」において「液体クロマトグラフ法」が規定され、国家検定でも実施されていることなどから、下記の各条で準用されている一般試験法の「フェノール定量法」において、現在規定されている「吸光度法」に「液体クロマトグラフ法」を追加する。  
対象となる医薬品各条：「ガスエソウマ抗毒素（ガスエソ抗毒素）」、「不活化狂犬病ワクチン」、「コレラワクチン」、「腸チフスパラチフス混合ワクチン」、「精製ツベルクリン」、「ワイル病秋やみ混合ワクチン」（計6品目）
- ⑤ 生物学的製剤基準を欧州薬局方に整合する。

## 5 その他

薬事・食品衛生審議会の審議、答申を踏まえ、パブリックコメントの上、基準を改正する。

希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器指定品目

	医薬品 or 医療 機器	名称	予定される効能又は効 果	申請者の名称	指定日
1	医薬品	アザシチジン	骨髄異形成症候群	日本新薬株式会社	H20. 11. 17
2	医薬品	乾燥スルホ化人免 疫グロブリン	次の疾患における神経障 害の改善(ステロイド剤が 効果不十分な場合) チャージ・ストラウス症候 群 アレルギー性肉芽腫性血 管炎	化学及血清療法研究所 帝人ファーマ株式会社	H20. 12. 11
3	医薬品	eculizumab 【エクリズマブに 名称変更予定】	発作性夜間ヘモグロビン 尿症	Alexion Pharmaceuticals., inc. 【アレクシオン ファ ーマ株式会社に承継予 定】	H20. 12 月 中～下旬 予定
4	医薬品	タラポルフィンナ トリウム	悪性神経膠腫に対する光 線力学療法における光感 受性増強 (※PDT半導体レーザととも に使用するもの。)	明治製菓株式会社	H20. 12. 15
5	医療機器	PDT半導体レー ザ	光感受性物質タラポルフ インナトリウム製剤ととも に、悪性神経膠腫に対す る光線力学療法に使用す る。	パナソニック四国エレ クトロニクス株式会社	H20. 12. 15
6	医療機器	植込み型補助人工 心臓システム	心臓移植希望者(レシピエ ント)適応基準に準ずる重 症末期心不全患者で、心機 能の低下により死亡の危 険性が切迫している患者 に、心移植までのブリッジ 使用を目的として使用する。	センチュリーメディカ ル株式会社	H20. 12. 15